



Nefrotoxicidad de los antibióticos

Por los D^{cs} .:

NÉSTOR ACOSTA TIELES,* SHIRLEY CABELL,** ERIC MILLER,**
Y DENORAH BETANCOURT***

Acosta Tieleles, N. *Nefrotoxicidad de los antibióticos*. Rev. Cub. Ped. 15: 2, 1973.

Se revisan 12 casos de niños que fallecieron en el curso de sepsis grave, a los que se les trató con distintos antibióticos considerados, algunos de ellos, nefrotóxicos. Se destaca que en el examen microscópico realizado durante el estudio post mortem, se detectaron lesiones de nefrocalcinosis. Se concluye que, sea o no el antibiótico el responsable de estos fenómenos, es necesario hacer una valoración clínica detallada de los casos que se tratan con los considerados nefrotóxicos y realizar estudios más profundos con animales de experimentación, a fin de evitar estos problemas.

INTRODUCCION

Desde hace años, conocemos estas lesiones producidas en el riñón, con degeneración del túbulo contorneado proximal y calcificación posterior. Gran cantidad de autores atribuyen estas calcificaciones, a la acción tóxica de determinadas sustancias y muy especialmente a los quimioterápicos, del tipo de los micotocidas y antibióticos.

Durante años hemos seguido estas lesiones, en niños fallecidos por distintas causas y que en el curso de su evolución fueron tratados con antibióticos, considerados algunos de ellos como nefrotóxicos.

El propósito de este trabajo es dar a conocer estas lesiones y hacer algunos comentarios con relación a la patogenia que envuelve a las mismas, aunque sin poder emitir hasta este momento,

nuestro criterio, ya que se necesita de la experimentación en animales de laboratorio.

MATERIAL Y METODOS

En este estudio se escogieron 12 niños en 850 autopsias consecutivas, que fallecieron con lesiones de nefrocalcinosis, detectadas durante el examen histológico de los riñones.

Las edades de los pacientes estuvieron comprendidas entre 10 días y 13 años de edad.

De ellos dos ingresaron por trastornos renales, uno por una glomerulonefritis crónica, el otro por una nefrosis lipoidea, el resto de los pacientes ingresaron por distintas patologías, no relacionadas con el riñón, entre ellos, tres por enfermedad diarreica aguda. A excepción de tres casos, ninguno manifestó trastornos urinarios, es decir, los casos que ingresaron con patología renal y un niño de 23 días en el que se encontró una orina con albúmina persistente en dos ocasiones.

Los antibióticos más empleados fueron la kanamicina en siete pacientes, el celbenin en cinco y el polimixin en

* Especialista de 1er. grado de anatomía patológica. Profesor de la Cátedra de Embriología. Universidad de Oriente. Stgo. de Cuba.

** Residente de anatomía patológica, 2do. año. Hospital Provincial. Stgo. de Cuba.

*** Residente de anatomía patológica, 3er. año. Hospital Provincial. Stgo. de Cuba.



dos pacientes. En tres de ellos se usó el celbenin y la kanamicina combinados; en dos pacientes la kanamicina, el celbenin y el polimixin. En cuatro casos se usó el pembritin combinado a otro antibiótico. En uno, sólo se empleó la penicilina y en otro caso la quemisetina.

En el estudio post mortem realizado a estos pacientes el aspecto que más llamó la atención fue la característica de los riñones, tanto desde el punto de vista macroscópico, como microscópico.

Macroscópicamente, los riñones siempre estuvieron aumentados de volumen en relación con la edad de los pacientes, siendo su color blanco pálido, que en algunos, se hacía algo amarillento. Al corte mostraban una corteza pálida, con aspecto edematoso. La medular se hacía en algunos, pálida; y en dos casos, de color rojizo, que contrastaba con la cortical.

El resto, tanto el parénquima, como los vasos renales no mostraban datos de interés.

Microscópicamente, los detalles fueron más característicos; en nueve casos se encontró esclerosis glomerular difusa, que variaba en intensidad, es decir, desde un glomérulo hasta bandas completas de éstos incluyendo el tejido intersticial.

En todos los casos hallamos distintos grados de dilatación y atrofia tubular, haciéndose el epitelio aplanado. Hubo distintos grados de degeneración tubular, desde la tumefacción turbia, hasta áreas de degeneración vacuolar. En el interior de los túbulos se encontraron cilindros de células descamadas y un material fuertemente hematoxilínico, que fue catalogado como calcio. Este material se depositaba en algunos túbulos sustituyendo al epitelio en algunas ocasiones, en otras en forma de gránulos finos dentro de la luz, y final-

mente lo vimos formar grandes cilindros dentro de los mismos. Fue localizado, tanto a nivel del túbulo contorneado proximal, como en el segmento distal. En dos casos se localizó en el área de los túbulos colectores y sustituyendo el epitelio de los mismos.

De acuerdo a la cantidad de túbulos tomados fueron clasificados en ligera, moderada o severa, siendo los casos de la nefrosis y el niño de 23 días los que con mayor grado de calcificación se mostraron.

En todos los casos se constató edema intersticial, de mayor o menor intensidad. No hubo en caso alguno, reacción inflamatoria ni alteraciones en los vasos.

La reacción de Schiff, realizada en 5 casos mostró los cilindros con reacción fuertemente positiva; el Vonkossa efectuado en tres casos sólo dio positivo en uno. Otras reacciones efectuadas no nos dieron datos de interés.

En el cuadro final de todos los pacientes fue la sepsis grave, a excepción de un caso que falleció en un cuadro de insuficiencia renal.

COMENTARIOS

El estudio de las lesiones renales en forma de calcificación del túbulo en estados tóxicos, se conoce desde hace varias décadas, así por ejemplo, *Ptannenstiel* (1928) señaló la presencia de estas calcificaciones y otras lesiones renales en la intoxicación por vitamina D.

Muchos autores han demostrado clínica y experimentalmente la acción tóxica del mercurio sobre el túbulo renal, especialmente sobre el túbulo contorneado proximal; aunque existen discrepancias en cuanto a esta localización (*Edwards*,⁴ *Simonds*¹⁶). Sin embargo, *Rodin*,¹⁴ trata de aclarar esta situación, trabajando experimentalmente en las ratas, concluyendo que la alteración tu-

lular comienza a las 3 horas, cuando se le da a las mismas, bicloruro de mercurio y esto afecta predominantemente el segmento proximal del túbulo contorneado, dependiendo la intensidad de la alteración de la dosis empleada, es decir, que si se emplean mayores dosis, se afectan porciones mayores del túbulo. La concentración de ión mercurio en el filtrado glomerular, determinarían los niveles de actividad citotóxica dentro del nefrón.

Los depósitos de calcio en los túbulos renales, también fueron observados en aquellos casos de Enfermedad de Wilson, tratados con uno de los isómeros de la penicillamina, específicamente el isómero DL. *Fellers y Shadidi,⁶ Karp y cols.,⁹* no sólo han señalado las lesiones renales, sino que estos pacientes pueden hacer un síndrome nefrótico en el curso del tratamiento, a veces insuficiencia renal con muerte del paciente. Estos cuadros según describen ellos, pueden ceder con la suspensión de la droga.

Durante esta última década, muchos son los autores que se han referido a determinados quimioterápicos, como productores de este tipo de lesión y uno muy mencionado en la literatura es el anfotericin B, empleado en el tratamiento de las infecciones micóticas.

Con esta droga se ha señalado efectos tales, como astenia, náuseas, vómitos, trastornos electrolíticos (hipocaliemia), flebitis superficial, etc., pero el trastorno más temible es la producción de lesiones renales que afectan el túbulo, con insuficiencia renal consecutiva.

Werhke y cols.,¹⁸ estudian siete pacientes tratados con anfotericin B, encontrando depósitos de calcio en los túbulos contorneados, tanto en el segmento proximal como en el distal; y en ocasiones en el tejido intersticial. Señalan estos autores que los depósitos

de calcio fueron más numerosos en aquellos pacientes donde la droga se empleó con mayor tiempo. Por ejemplo hubo un caso en el cual se usaron 9 298 mg de este medicamento. Este enfermo desarrolló una nefrocalcinosis tal, que ella parecía ser responsable de la hidronefrosis media interna que presentaba. En estos casos la tubalorrexia fue evidente en muchos túbulos. Asimismo se encontró reconstrucción del epitelio sobre el material calcificado. Ellos experimentalmente probaron en tres perros con dosis letal de este medicamento, siendo las lesiones de éstos muy semejantes a las observadas en el hombre.

Posteriormente *Butler y cols.,¹* estudian 81 pacientes tratados con anfotericin B, señalando la frecuente acción nefrotóxica de este producto con anomalías de la función renal y alteraciones electrolíticas.

En 26 pacientes a los cuales se les realizaron biopsias renales, 24 tenían lesiones de nefrocalcinosis.

Según *Butler*, por el uso de este fármaco, se han informado en las distintas comunicaciones las siguientes anomalías de la función renal:

1. Aumento del nitrógeno ureico y creatinina sérica.
2. Disminución de la habilidad del riñón para concentrar.
3. Disminución en la excreción de la fenosulfaleína.
4. Disminución de la aclaración de la urea creatinina e inulina.
5. Disminución en la aclaración del paraminohipurato. (P.A.H.).

Algunos antibióticos también considerados como nefrotóxicos, como son la kanamicina,¹⁹ y el polimixin,¹¹ disminuyen la aclaración de la inulina y P.A.H. Por otro lado, *Miller y cols.,¹²* han reportado reducción de la inulina y del P.A.H. con la bacitracina, y concluyen que es probable que este antibiótico

tenga algún efecto sobre el mecanismo de transporte del P.A.H.

Con el colistimethate (colimicir),^{15,20} a grandes dosis, se han reportado distintas manifestaciones, tales como ataxia, debilidad muscular, apnea y disturbios en la respiración. También señalan los efectos nefrotóxicos de este medicamento. *Elwood* y cols.,⁵ hacen referencia de un caso tratado con colimicin a grandes dosis con lesiones de nefrocalcinosis e insuficiencia renal aguda.

La valoración de las lesiones renales, en el curso del empleo de estos medicamentos, fue mejor estudiado por *Hill*,⁸ en el hombre y experimentalmente en el perro, utilizando el anfotericin B; otros autores han señalado lesiones semejantes. Este autor,⁸ realizó biopsias en 10 pacientes, estudió 16 fallecidos tratados con la misma droga y además analizó 16 necropsias en perros tratados con anfotericin B. De este estudio, él encontró alteraciones de los túbulos contorneados, en forma de necrosis de los mismos, degeneración de los penachos glomerulares y reflujo de células epiteliales en la cápsula de Bowman. En las biopsias realizadas los cambios más llamativos fueron los depósitos de calcio y fosfatos dentro de la luz de los túbulos contorneados proximales. En los estudios de necropsias a los pacientes, catorce tenían daño tubular y depósito de calcio. Los dos pacientes que no mostraron estas lesiones, recibieron dosis mínima de este medicamento; otras lesiones encontradas incluyeron la pielonefritis crónica, nefrosclerosis arteriolar, etc.

En los 16 perros estudiados por *Hill*,⁸ igualmente se encontró necrosis tubular y calcificaciones que en algunas ocasiones adoptaban formas cristalinas.

Estos cambios emitidos por este autor, fueron encontrados en nuestro material de autopsia y descritos en el material y método; sin embargo de acuerdo a

la reacción fuertemente positiva que dan estos cilindros, con el Pas, nosotros pensamos que otras sustancias también derivadas del epitelio tubular pueden formar parte de estos cilindros.

Con el colistimethate,⁵ se han señalado distintas alteraciones a nivel del riñón, como son: nefrocalcinosis media y necrosis tubular aguda, en ratas, a las cuales se les ha administrado grandes dosis de este antibiótico.

Ferres,⁷ en los trabajos revisados encuentra que con el empleo de las polimixinas, se ha descrito todo tipo de cambios en el epitelio tubular con proteinuria resultante.

De la literatura revisada se desprende que el mayor efecto que producen estas sustancias como elementos tóxicos, lo hacen a nivel del túbulo contorneado proximal, con lesiones degenerativas y depósitos de calcio a estos niveles con cambios menores en otros sitios; sin embargo como nosotros hemos señalado más arriba y de acuerdo a otros autores, las concreciones cálcicas se pueden encontrar a cualquier nivel, incluyendo el tejido intersticial y los túbulos colectores.

¿Cuál es el mecanismo patogénico que envuelve estas lesiones de microcalcificaciones?

El mecanismo en la formación de la degeneración tubular y la presencia de cilindros hematolíticos dentro del túbulo renal no ha sido explicado satisfactoriamente. Algunos autores piensan que este es el resultado de un defecto directo de estos fármacos sobre el sistema vascular; *Butler* y cols.,¹ señalan, que el anfotericin B, produce una disminución en el flujo renal efectivo y que en el perro este medicamento causa vasoconstricción renal intensa y reducción del flujo renal, creyendo probable que el daño estructural y los depósitos de calcio ocurran durante los períodos de isquemia.

Es muy probable que otros antibióticos tengan un mecanismo similar, sin embargo, en el trabajo de *Fereres*,⁷ se señala la posibilidad de una liberación de sustancias nitrogenadas que dañaría el mecanismo enzimático de la célula tubular.

De acuerdo a las hipótesis planteadas, nosotros quisieramos hacer referencia al trabajo experimental realizado por *Kolestsky*,¹⁰ este autor con interrupción temporal de la circulación, en períodos de completa isquemia durante dos horas, alterna y por oclusión del pedículo renal, obtiene un ciclo a través del cual pasa el riñón, es decir, necrosis, reparación y atrofia.

En este experimento, él observó que el riñón, durante la primera semana aumentaba progresivamente. A la siguiente semana éste ofrecía el aspecto de un riñón nefrótico aumentado. Posteriormente había contracción y al cabo de las tres semanas, el órgano estaba reducido.

Microscópicamente, la necrosis fue tan evidente como a las 6 horas después de haber quitado la oclusión y se hacía extensa y masiva a las 24 horas. La lesión envolvía el segmento proximal del túbulo cortorneado, hubo igualmente bloqueo de la luz con restos acidófilos. Al 4to. día, ya había fenómenos de reparación que se completó al cabo de las 3 semanas.

Los depósitos de calcio se observaron tan tempranamente como a las 6 horas, después que la circulación fue restablecida, en ocasiones en forma granular. Con la regeneración del túbulo, estos fueron rechazados hacia el tejido intersticial.

Observando nosotros las distintas teorías planteadas y de acuerdo con el trabajo experimental de *Kolestsky*,¹⁰ es muy probable que en las características de estos riñones intervengan varios factores: por un lado la isquemia vascu-

lar no mantenida; y por otro lado la alteración en el mecanismo de las mitocondrias con el consiguiente cambio del metabolismo energético de la célula y degeneración posterior de la misma.

Es también probable que los riñones observados por nosotros pasen por los mecanismos señalados por este autor, aunque sin llegar a fase de atrofia total del órgano.

Nosotros continuamos el estudio de estas lesiones, ya que si bien es verdad que ocho pacientes recibieron antibióticos de tipo nefrotóxico, también lo es que cuatro niños no recibieron dichos antibióticos, por tanto nosotros pensamos que otros factores pudieran intervenir en este mecanismo, aunque sin dejar de pensar en el rol que pudieran estar jugando los antibióticos en la producción de este tipo de lesión.

CONCLUSIONES

Hemos revisado 12 casos de niños que fallecieron en el curso de eepsis grave, los que recibieron en su tratamiento, distintos antibióticos considerados algunos de ellos nefrotóxicos; en el estudio post mortem mostraron lesiones de nefrocalcinosis, detectada durante el examen microscópico, por lo que se desprende de este estudio y de la revisión realizada, que estas lesiones pueden afectar, tanto el túbulo proximal, como el distal, así, como los túbulos colectores, y que la lesión que predomina es la degeneración del epitelio tubular, siendo los cilindros hematxilínicos llamativos. Estas últimas en nuestro concepto, no sólo están formadas por calcio, sino también por otras sustancias derivadas del propio epitelio, como se demuestra en las reacciones fuertemente positivas al reactivo de Schiff.

En cuanto al mecanismo patogénico es muy probable que intervengan fenómenos isquémicos, bien por acción

tóxica directa del antibiótico sobre el propio vaso, o bien afectando el sistema enzimático de la célula con la consiguiente degeneración del túbulo.

De todas formas, sean o no los antibióticos los responsables de estos fenó-

menos, es necesario hacer una valoración clínica detallada de los casos que reciben los considerados como nefrotóxicos y en un futuro hacer un estudio más profundo con los animales de experimentación.

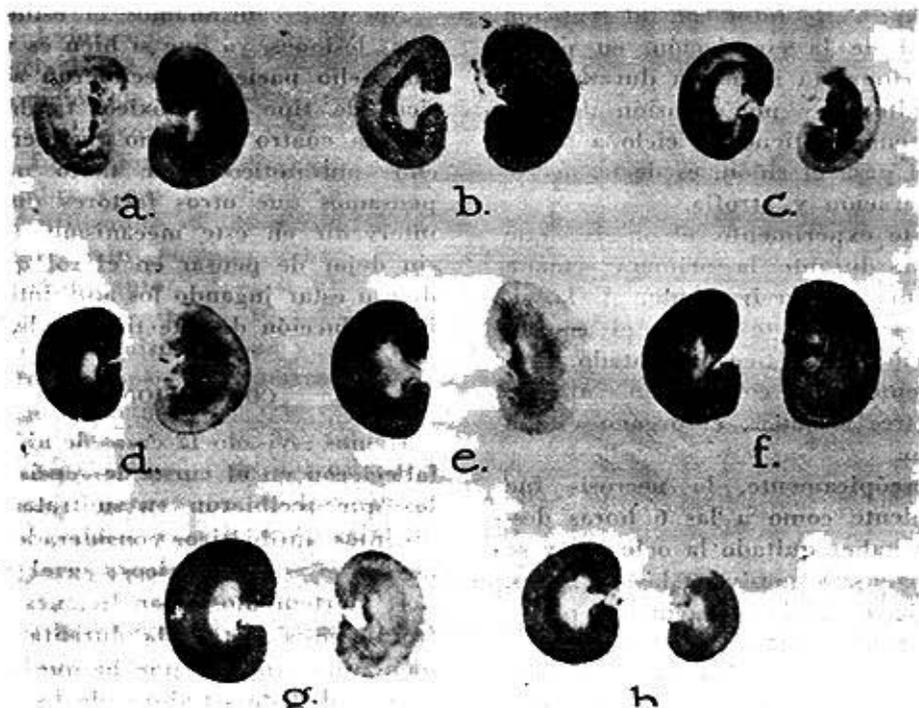


Fig. 1.—Vistas macroscópicas del riñón izquierdo lesionado después de interrupción completa de la circulación.

En cada epígrafe se presenta el riñón izquierdo lesionado (a la derecha) y el riñón derecho como control.

- a) a la primera hora,
- b) a las seis horas,
- c) a las doce horas (el riñón izquierdo está cumentado y el derecho hiperémico)
- d) a las 24 horas,
- e) a los 5 días (obérvase la palidez de la corteza y la médula)
- f) a la semana (la apariencia del riñón es la de un órgano nefrótico)
- g) a las dos semanas,
- h) a las tres semanas (reducción progresiva en talla del riñón)

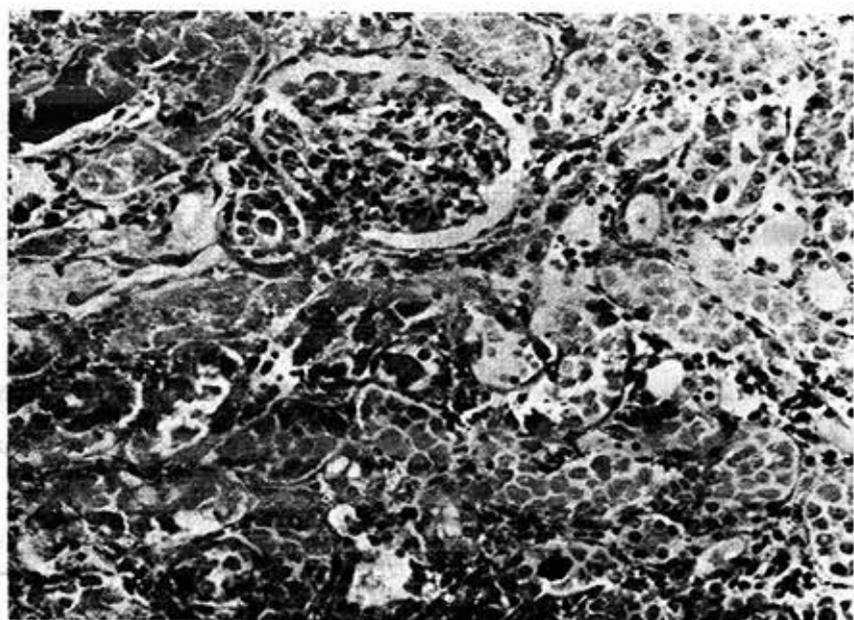


Fig. 2.—Necrosis con coagulación del túbulo contorneado proximal después de horas de completa isquemia. Hay focos de calcificación.

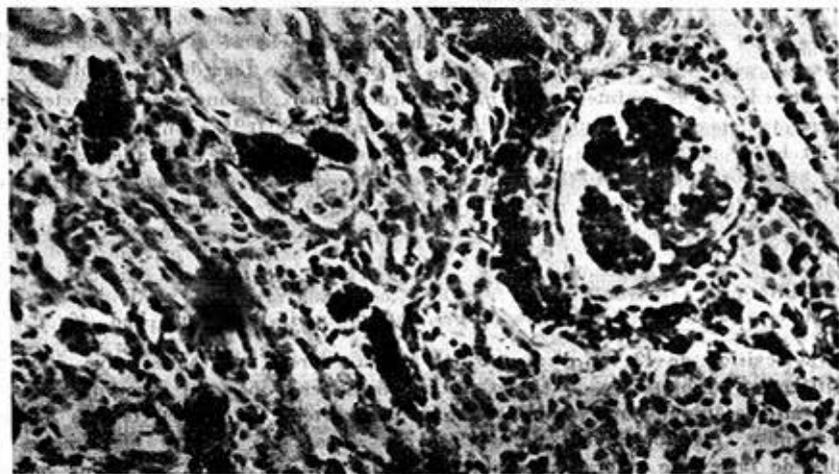


Fig. 3.—Vista a menor aumento de microcalcificaciones que afectan grandes extensiones de los túbulos renales.

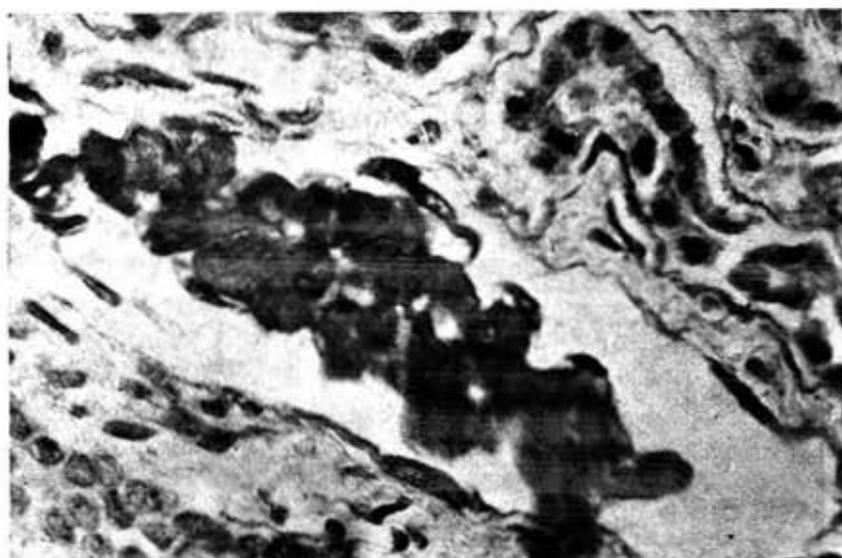


Fig. 4.—Vista con mayor significación de un cilindro aparentemente cálcico pero que da la reacción positiva al Pas. Obsérvese que en el centro de la masa hay algunos núcleos y además descamación de todo el epitelio tubular.

SUMMARY

Acosta Tieleš et al. *Nephrotoxicity of antibiotics*. Rev. Cub. Ped. 45: 2, 1973.

Twelve cases of children who died during the development of a severe sepsis, and who were treated with different antibiotics, some of which are regarded as nephrotoxic have been reviewed. It is pointed out that nephrocalcinosis lesions were detected by the microscope test performed during the postmortem study. It is concluded that, whether antibiotics be or not the cause responsible for these phenomena, a detailed clinical assessment of cases treated with these antibiotics is required, and deeper studies should be carried out by using guinea pigs in order to avoid these problems.

RESUME

Acosta Tieleš, N., et al. *Néphrotoxicité des antibiotiques*. Rev. Cub. Ped. 45: 2, 1973.

On fait la révision de 12 cas d'enfants décédés au cours d'une sepsis grave, étant traités avec différents antibiotiques, quelques-uns néphrotiques. Un fait remarquer que dans l'examen microscopique fait pendant l'étude postmortem on a détecté des lésions de néphrocalcinose. L'antibiotique, soit ou non le responsable de ces phénomènes il est nécessaire de faire une valoration clinique détaillée des cas traités avec ceux qu'on considère néphrotiques et faire études plus profondes avec des animaux à expérimentation, afin d'éviter ces problèmes.

РЕЗЮМЕ.

Акоста Тиелес Н., и др. Нефротоксичность антибиотиков. Rev. Cub. Ped. 44: 2, 1973

Рассматриваются 12 случая детей, умерших в процессе тяжелого сепсиса. Их лечение велось с помощью различных антибиотиков, в том числе с некоторыми, считающимися нефротоксическими. Отмечается, что при микроскопическом осмотре после смерти были обнаружены нефрокальцинозные поражения. В заключение указывается, что хотя не точно известно являются ли антибиотики ответственными за эти явления необходимо произвести подробное клиническое оценивание тех случаев, которые лечатся антибиотиками, считающимися нефротоксическими. Также рекомендуется проведение более глубоких исследований с опытными животными, с тем чтобы избежать указанных явлений.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Butler, T. W.; Bennett, E. J.; Aling, W. D.; Westlake, T. P.; Utz, P. J. and Hill, J. G.: Nephrotoxicity of Amphotericin B. Ann. Int. Med., 61: 175, 1964.
- 2.—Cuppige, F. et al.: Regeneración de la nefrona después de la oclusión temporal del pedículo renal. Lab. Invest. 17: 660-674, 1967.
- 3.—Cherry, D. J. et al.: Amphotericin B. Therapy in Children. Jour. Pediat. Vol. 75: No. 6, 1969.
- 4.—Edwards, J. G.: The renal tubule (nephron) as affected by mercury. Am Jour Path., 18, 1011, 1942.
- 5.—Elwood, C. M.; Lucas, G. D.; Muehrecke, R.C.: Acute Renal Failure Associated with Sodium Colistimethate treatment, Arch. Intern. Med. 118: 326, 1966.
- 6.—Fellers, E. X. and Shadidi, N. T.: The Nephrotic Syndrome induced by penicillamine therapy, Am. Jour. Dis. Child. 98: 669, 1959.
- 7.—Fereses, S.: Infección e Insuficiencia Renal, Tribuna Médica No. 374, 1971.
- 8.—Hill, J. G.: Change in Renal Morphology, Ann. Inter. Med., 61: 349, 1964.
- 9.—Karp, M.; Lurie, M. and Yonis, 2.: Nephrotic Syndrome in the course of treatment of Wilson's Disease with DL Penicillamine, arch. Dis. Child. 41: 684, 1966.
- 10.—Kolestsky, S.: Effects of Temporary Interruption of Renal Circulation In Rats, 58: 592, 1954.
- 11.—Moyer, J. H.; Mills, L. C.; Yow, E. N.: Toxicity of Polimixin B. I. Animal Studies with particular reference to evaluation of function. Arch. Intern. Med. 92: 238, 1953.
- 12.—Miller, J. H.; Donald, R. K.; Shock, N. W.: The effect of bacitracin in renal function, J. Clin. Invest. 29: 389, 1950.
- 13.—Harmon, E. L.: Human Mercury Chloride poisoning by intravenous injection, Am. Jour. Path., 4, 321, 1928.
- 14.—Rodin, E. A. and Grosvenor, N. C.: Mercury Nephrotoxicity in the Rat, Am. Jour. Path., 41: 297, 1962.
- 15.—Ryan, J. K.; Schainuck, J. L.; Hickman, O. R.; Striker, E. G.: Colistimethate Toxicity, J.A.M.A., 207: 67, 1969.
- 16.—Simonds, J. P. and Hepler, O. E.: Experimental Nephropathies Arch. Path. 39: 103, 1945.
- 17.—Ptannenstiel, W.: A Summary of recent work on vigantol (irradiated ergosterol) Lancet, 2: 845, 1928.
- 18.—Werhke, T. P.; Butler, T. W.; Hill, J. G.: Nephrotoxic Tubular Damage and Calcium Deposition Following Amphotericin B therapy, Am. Jour. Path., 43, 449, 1963.
- 19.—Winfield, M.; Crisp, G. O.; Maxwell, M. H.; Kleeman, C. R.: Nephrotoxic effects of Kanamycin: a preliminary Report Ann. NY Acad. Sci. 76: 140, (citado por Butler), 1958.
- 20.—Wolirsky, E.; Hiner, J. D.: Neurotoxic and Nephrotoxic effects of Colistin In Patients with Renal Disease, New England. Jour. Medical 266, 759, 1962.